

Bienvenue sur le Site des Neurobranchés

Tous les mystères du système nerveux, du neurone au sommeil



Santé Médecine Education Neurologie Physiologie Pathologies



LES HYPNOTIQUES

	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE <ul style="list-style-type: none"> • La synapse chimique • Les PPSE • Rôle des dendrites • Les PPSI • La neuromodulation
	LA MEMBRANE <ul style="list-style-type: none"> • Composition • Rôle des protéines • Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS <ul style="list-style-type: none"> • Définition • Propriétés électriques • Mécanismes ioniques • Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION <ul style="list-style-type: none"> • Définition • Propriétés • Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS <p><u>Classiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acétyl choline • Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> ◦ Catécholamines ◦ Sérotonine - Histamine • Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> ◦ Excitateurs ◦ Inhibiteurs <p><u>Les neuropeptides</u></p> <p><u>Les autres neuromédiateurs</u></p>
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX

LES ACIDES AMINÉS INHIBITEURS : GABA - GLYCINE

Synthèse : Le précurseur du GABA est la glutamine. La glutamine est synthétisée dans les cellules gliales à partir du **glutamate** (acide aminé exciteur) recapté de la fente synaptique. Cette réaction est catalysée par la glutamine synthétase, enzyme exclusivement localisée dans les cellules gliales. La glutamine est ensuite captée par les terminaisons axonales et transformée en glutamate par la glutaminase, enzyme mitochondriale. Le glutamate provient également de la transamination de l'alpha-cétoglutarate, produit de dégradation du glucose par le cycle de Krebs (**CK**). Le GABA est synthétisé par décarboxylation du glutamate grâce à une enzyme, la GAD (1 - Glutamic Acid Decarboxylase), présente dans la fraction cytosolique des terminaisons axonales GABAergiques. Cette enzyme a pour cofacteur le pyridoxal phosphate (PLP - ou vitamine B6). Ainsi, elle est inhibée par tous les agents qui la dissocient de son cofacteur, le PLP, auquel elle est faiblement liée. Une complexité supplémentaire a été introduite dans les schémas de la biosynthèse du GABA par la découverte de deux isoformes de la GAD. Ces deux isoformes, nommées GAD 65 et GAD 67, sont issues de deux gènes différents. Leurs masses moléculaires sont très proches et leurs séquences en acides aminés montrent qu'elles ont le même site actif. Cependant, elles diffèrent par leur localisation cellulaire et leur mode de fonctionnement vis à vis de leur cofacteur, le PLP :

1. La GAD 65 a une localisation préférentiellement axonale et n'est pas saturée en PLP. Son activité peut être augmentée par augmentation du taux de PLP dans les terminaisons; Ce mécanisme permettrait la production accrue et rapide de GABA.
2. La GAD 67, plutôt somato-dendritique, est saturée in vivo par le PLP, ce qui sous-tend probablement une production et une libération tonique de GABA par les neurones qui l'expriment.

Ces deux mécanismes suggèrent l'existence d'une modulation très fine du métabolisme du GABA.

Recapture : Après libération dans la fente synaptique, le GABA est capté par des **transporteurs sélectifs (2)** dans les neurones GABA et les cellules gliales. Ce sont des protéines membranaires à 12 segments transmembranaires hydrophobes. Le transport du GABA est dépendant des ions sodium (Na⁺) et chlore (Cl⁻). L'ion Cl⁻ se fixe sur un site proche du site de fixation du GABA et augmente l'affinité du transporteur pour son substrat. Le gradient Na⁺ est nécessaire au transport du GABA dans la cellule, 2 ions Na⁺ étant transportés dans la cellule avec le GABA (symport 2 Na⁺ / 1 GABA). L'inversion du gradient Na⁺ provoque une libération de GABA à partir des neurones ou des cellules gliales. A l'heure actuelle, la biologie moléculaire a révélé l'existence de 4 types de transporteurs au GABA (GAT-1, GAT-2, GAT-3 et GAT-4) et leur complexité pharmacologique :

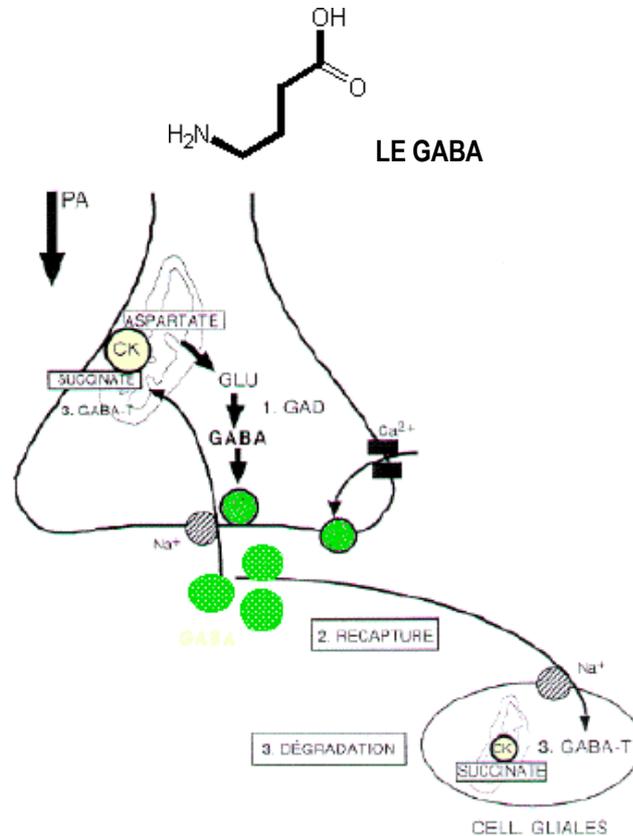
- Le GAT-1 est exprimé dans le système nerveux et plus spécifiquement dans les neurones.
- Le GAT-2 est localisé dans le cerveau, les reins et le foie et serait donc un transporteur glial.
- Le GAT-3 s'exprime dans le foie et le rein chez l'animal adulte. Il a donc toutes les caractéristiques d'un transporteur glial. Il s'exprime, cependant, très transitoirement dans le cerveau au cours du développement et pourrait jouer un rôle dans le développement des fonctions GABAergiques.
- Le GAT-4 n'est pas retrouvé dans les organes périphériques, ce qui fait de lui un bon candidat comme transporteur neuronal.

	LE SOMMEIL
	SOMMAIRE

Dégradation : Une fois recapté par les neurones, le GABA est recyclé ou dégradé en succinate par l'intervention successive de deux enzymes :

1. la GABA transaminase mitochondriale (3 - GABA-T), dont le cofacteur est le PLP, qui transforme le GABA en acide succinique semi-aldéhyde
2. puis, la semi-succinique aldéhyde déshydrogénase (SSA-D), dont le cofacteur est le NAD-H⁺, qui transforme l'acide succinique semi-aldéhyde en succinate, voie d'entrée dans le cycle de Krebs.

Ces étapes de dégradation du GABA sont étroitement associées au compartiment glial.



Iconographie personnelle - Dr. D. Rose

En résumé : Les diverses étapes de synthèse et de dégradation du GABA forment ce que l'on appelle le **shunt GABA**, situé entre l'alpha-cétoglutarate (biosynthèse) et le succinate (dégradation) du cycle de Krebs. La synthèse du GABA, qui est cytoplasmique (GAD - fraction cytosolique des terminaisons axonales), et sa dégradation, qui est mitochondriale (GABA-T), n'ont pas lieu dans le même compartiment cellulaire. De plus, la dégradation aurait lieu préférentiellement dans les mitochondries des cellules gliales plutôt que dans celles des terminaisons présynaptiques, ces dernières ne présentant qu'une faible activité GABA-T.

[LES RÉCEPTEURS GABAergiques - SUITE]